

CLIPPEDIMAGE= JP404012263A

PAT-NO: JP404012263A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 04012263 A

TITLE: METHOD AND DEVICE FOR DETERMINING BASE SEQUENCE OF
NUCLEIC ACID

PUBN-DATE: January 16, 1992

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

SHIMADA, TAMOTSU

WATABE, KENICHI

NAGAI, KEIICHI

KANBARA, HIDEKI

TAKAHAI, NOBORU

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

HITACHI LTD

N/A

HITACHI ELECTRON ENG CO LTD

N/A

APPL-NO: JP02115248

APPL-DATE: May 2, 1990

INT-CL (IPC): G01N027/447

US-CL-CURRENT: 324/425

ABSTRACT:

PURPOSE: To improve the accuracy of the base sequence determination of nucleic acid by correcting the difference in the migration rates between the migration paths of nucleic acid fragments by a computer.

CONSTITUTION: The migration paths 21 are provided in a migration gel 1 sandwiched by glass plates 20 to migrate and separate the nucleic acid fragments. A laser 2 beam is made incident from a side face and the fluorescence from the nucleic acid subjected to fluorescent labeling is detected 3, 4. The data is subjected to correction processing by the computer 23 and is displayed 31. Namely, the time lags of the peaks of the respective bases A, C, G, T determined from count waveforms are corrected by the time lag quantity with predetermined peak intervals by the computer 23. The correction

is infeasible if the correction rate exceeds about 40% of the peak intervals and, therefore, the overlaps and dropouts at the peaks of the respective bases A, C, G, T are measured as the secondary correction and the time lag of the desired base is corrected to minimize these values. The correctable time lag quantity of the secondary correction has the linear relation having the gradient of one base for the first base length and thereafter of one base with each of 60 bases. The accuracy of the base sequence determination is improved by these corrections.

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

⑮ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成4年(1992)1月16日

G 01 N 27/447

7235-2J

G 01 N 27/26

3 2 5 A

7235-2J

3 2 5 E

審査請求 未請求 請求項の数 10 (全 14 頁)

⑭ 発明の名称 核酸の塩基配列決定方法及び装置

⑯ 特 願 平2-115248

⑰ 出 願 平2(1990)5月2日

⑱ 発 明 者 嶋 田 保

東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内

⑲ 発 明 者 渡 部 健 一

山口県下松市東豊井794番地 株式会社日立製作所笠戸工場内

⑳ 発 明 者 永 井 啓 一

東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内

㉑ 出 願 人 株式会社日立製作所

東京都千代田区神田駿河台4丁目6番地

㉒ 出 願 人 日立電子エンジニアリング株式会社

東京都千代田区大手町2丁目6番2号

㉓ 代 理 人 弁理士 平木 祐輔 外1名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称
核酸の塩基配列決定方法及び装置
2. 特許請求の範囲
 1. 核酸の断片を泳動分離用ゲルを用いた電気泳動装置で分子量順に分離、検出する核酸の塩基配列決定方法において、核酸断片の泳動路間の泳動速度の差を計算機によって補正することを特徴とする核酸の塩基配列決定方法。
 2. 泳動路間の泳動速度の補正が一段階の補正によるもの又は二段階の補正によるものであることを特徴とする請求項1記載の核酸の塩基配列決定方法。
 3. 補正の処理内容を計算機の出力装置に表示することを特徴とする請求項1記載の核酸の塩基配列決定方法。
 4. 塩基配列決定方法の基礎になるピーク間隔を、計測波形を使って計算機に入力することを特徴とする請求項1記載の核酸の塩基配列決定方法。
 5. 塩基配列決定方法の基礎になるピーク間隔を、

- 計算機によって自動決定することを特徴とする請求項1記載の核酸の塩基配列決定方法。
6. 補正処理するに当りを少なくとも2種類以上の蛍光体標識した核酸を検出装置で予め処理することにより複数の塩基配列を同時に決定することを特徴とする核酸の塩基配列決定方法。
 7. 核酸の断片を泳動分離用ゲルを用いた電気泳動装置で分子量順に分離、検出する核酸の塩基配列決定方法において、
 - ㊦ 4種類の塩基のうち所望の塩基のピークと、他の泳動路における他の塩基のそれぞれのピークとの間隔を求めるステップ
 - ㊧ ステップ㊦で求められたデータに基づき、時間ずれの量Dを求めるステップ
 - ㊨ ステップ㊧の時間ずれ量Dに基づき前記所望の塩基の時間ずれの1次補正を行うステップ
 なるデータ処理を行う核酸の塩基配列決定方法。
 8. 核酸の断片を泳動分離用ゲルを用いた電気泳動装置で分子量順に分離、検出する核酸の塩基配列決定方法において、

(f) 4種類の泳動路の4種類の塩基A, C, G, Tのピークにおいて塩基の重なり及び抜けを求めるステップ

(g) ステップ(f)で求めた塩基の重なり及び抜けが最小となるように所望の塩基の時間ずれを補正するための2次補正を行うステップ

(h) 2次補正後の4種類の塩基のうち所望の塩基のピークを他の泳動路における他の塩基のそれぞれのピークとの間隔を求めるステップ

(i) ステップ(h)で求められたデータに基づき、時間ずれの量Dを求めるステップ

(j) ステップ(i)の時間ずれ量Dに基づき前記所望の塩基の時間ずれの1次補正を行うステップ

なるデータ処理を行う核酸の塩基配列決定方法。

9. 少なくとも蛍光体を励起するレーザ光源、蛍光検出部および電気泳動分離装置を具備する核酸の塩基配列決定装置において、核酸断片の泳動路間の泳動速度の差を補正するための計算機を設置することを特徴とする核酸の塩基配列決定装置。

3

れにより得られる信号は第16図のような波形となり、これらのピークを時系列に読みとって核酸の塩基配列が決定できる。

この計測波形を2次元で表すと、第17図に示すようにアデニン(A)、シトシン(C)、グアニン(G)、チミン(T)ごとにピークが得られる。この場合、Tの泳動速度は他のA, C, Gに比べて遅いため、ピークが同一時刻に重なって配列決定にミスが生じている。例えば塩基長212ではGとTのピークが重なり、塩基長231ではCとTのピークが重なっている。

このように、泳動路によって核酸断片の泳動速度が異なる原因の一つに泳動ゲルの温度分布の不均一がある。これは装置の使用に当たって、ゲルの作成と装着が手操作であるために、しばしば起こる現象であって、従来の装置の信頼性を低下させる要因になっていた。

(発明が解決しようとする課題)

上記従来技術では泳動路間の核酸断片の泳動速度の違いを泳動ゲルを部分的加熱し、その温度分

5

定装置。

10. 少なくとも蛍光体を励起するレーザ光源、蛍光体を標識した遺伝子を検知する蛍光検出部、電気泳動分離装置、核酸断片の泳動路間の泳動速度の差を補正するための計算機を具備してなる遺伝子分析装置。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、核酸の塩基配列方法及び装置に係り、特に核酸の塩基配列決定を高精度に行う方法及び装置に関する。

(従来の技術)

従来、蛍光標識した核酸断片の検出は、第15図に示す装置で行われていた。この装置ではガラス板20に挟まれた泳動ゲル1に泳動路21を設け、核酸断片を泳動し分離する。

一方、ゲル側面からレーザ2を入射させて全ての泳動路を同時に照射し、蛍光体標識した核酸からの蛍光をイメージ増幅管3と一次元のアレイセンサ4で検出し、計算機22でデータ処理する。こ

4

布を均一化して防止することが行われたが十分な効果は得られず塩基の配列決定の精度に問題があった。

本発明は、上記の泳動速度の違いを塩基の配列決定の原理(同一時刻に4種の塩基のいずれか1つのピークが存在する。)を使ったソフトウェアによって計算機で補正することにより正確な塩基の配列決定を行い、本発明を完成するに到った。(課題を解決するための手段)

上記目的を達成するため本発明は、核酸の断片を泳動分離用ゲルを用いた電気泳動装置で、分子量順に分離、検出する核酸の塩基配列決定方法において、核酸断片の泳動路間の泳動速度の差を計算機によって補正することを特徴とするものである。

上記補正は泳動路間の泳動速度の大きさにより泳動速度の差が小さい場合は1次補正のみの一段階で行い、泳動速度の差が大きい場合は2次補正と1次補正を組み合わせた二段階で行う。

1次補正とは、各塩基A, C, G, Tのピークの

6

予め決定されているピーク間隔に対する時間ずれ量を計測し、その時間のずれ量を修正する補正を意味する。そして、この補正量がピーク間隔の40%以上を越えると補正が不可能となる。この1次補正の補正可能な時間ずれ量は第2図に示す通り最初の補正を区画60塩基長について0.6塩基、その後60塩基毎に0.6塩基の勾配を有する直線の関係にある。

次に、2次補正は、上記1次補正において補正不可能な時間ずれ量が生じる場合の適用する補正であって、4種類の泳動路の4種類の塩基A、C、G、Tのピークにおいて塩基の重なり及び抜けを計測し、その重なり及び抜けが最小となるように所望の塩基の時間ずれを修正する補正を意味する。そして、この2次補正の補正可能な時間ずれ量は第2図に示す通り最初の塩基長について1塩基、その後60塩基毎に1塩基の勾配を有する直線の関係にある。

本発明において塩基配列決定方法の基礎となるピーク間隔は計数波形を使って計算機に入力され、

そのピーク間隔は計算機により自動決定される。更に本発明において補正の処理内容は計算機の出力装置に表示される。

本発明においては補正処理するに当たり少なくとも2種類以上の蛍光体標識した核酸を検出装置で予め処理することにより2種類以上の蛍光体を標識した複数の核酸の塩基配列を同時に決定することができる。

更に本発明は、少なくとも蛍光体を励起するレーザー光源、蛍光検出部および電気泳動分離器を具備する核酸の塩基配列決定装置において、核酸断片の泳動路間の泳動速度の差を補正するための計算機を設置することを特徴とする核酸の塩基配列決定装置であり、更に少なくとも蛍光体を励起するレーザー光源、蛍光体を標識した遺伝子を検知する蛍光検出部、電気泳動分離装置、核酸断片の泳動路間の泳動速度の差を補正するための計算機を具備してなる遺伝子分析装置である。

前記核酸の塩基配列決定装置は第13図に示す通り、ガラス板20に挟まれた泳動ゲル1及び泳動路

7

21からなる電気泳動分離装置、レーザー光源2、イメージ増幅管3とアレイセンサ4からなる蛍光検出部、補正のデータ処理をする計算機23及び補正の情報を出力表示するディスプレイ31を具備するものである。

本発明の泳動路間の塩基の泳動速度の違いの補正は次の通り行う。

- (1) 泳動路間の泳動速度の違いを定量化し、その大きさによって2段階で補正する。
- (2) 計算機によるデータ処理の状況を出力装置に表示する。
- (3) 2種類以上の核酸断片の混合物を識別する装置の出力データを処理する。
- (4) ピークの時間に隔(ピーク間隔)を正しく設定する。この設定は次の通り行う。
 - ① 計測波形を出力した画面を使って計算機に入力する。
 - ② 検出したピークから計算機を使って自動的にピーク間隔を計算する。
- (5) 既知の分子量の遺伝子を検出して遺伝子の泳

8

動速度の違いを補正する。

更に、計算機による1次補正のみの一段階のデータ処理方法の詳細は次の通りである。

即ち、(i)4種類の塩基のうち所望の塩基のピークと、他の泳動路における他の塩基のそれぞれのピークとの間隔を求めるステップ、(ii)ステップ(i)で求められたデータに基づき、時間ずれの量Dを求めるステップ、(iii)ステップ(ii)の時間ずれ量Dに基づき前記所望の塩基の時間ずれの1次補正を行うステップ、から成る。

次に、2次補正と1次補正を組み合わせた二段階のデータ処理方法の詳細は次の通りである。

即ち、(i)4種類の泳動路の4種類の塩基A、C、G、Tのピークにおいて塩基の重なり及び抜けを求めるステップ、(ii)ステップ(i)で求めた塩基の重なり及び抜けが最小となるように所望の塩基の時間ずれを補正するための2次補正を行うステップ、(iii)2次補正後の4種類の塩基のうち所望の塩基のピークと他の泳動路における他の塩基のそれぞれのピークとの間隔を求めるステップ、(iv)ステップ

9

-517-

10

いで求められたデータに基づき、時間ずれの量 D を求めるステップ、(ii)ステップ(i)の時間ずれ量 D に基づき前記所望の塩基の時間ずれの 1 次補正を行うステップ、から成る。

(実施例 1)

以下、本発明の一実施例を第 1 図に示したデータ処理フローにより説明する。この処理の入力となるデータは第 12 図に示したような波形である。この波形データから例えば微分演算によってピークの検出を行った。そして検出したピークの位置を使って、時間ずれの補正を行った。

ところで、DNA の塩基配列決定装置は複数 (8 種類以上) の試料を同時に分析できるようになっている。一方、本発明の課題になっている時間ずれは、泳動ゲルの温度分布の不均一が、その原因と考えられる。

これらのことから、時間ずれは泳動ゲルの中央部に供給した試料は小さく、両端に供給した試料は大きいという傾向がある。

したがって、時間ずれの小さいデータは 1 次補

正だけで処理ができるし、時間ずれの大きいデータは 2 次補正と 1 次補正の 2 段階で補正できるようにした。

ここで時間ずれを定量化したデータの一例を第 2 図に示した。横軸は塩基長で縦軸はピーク間隔を塩基長に換算した時の時間ずれの量を示す。時間ずれは前述のように、泳動ゲルの温度分布の不均一によるものと考えられるので、塩基長、すなわち泳動時間に比例して大きくなる傾向を有している。このデータに対する時間ずれの 1 次と 2 次の補正限界線を示すと、例えば塩基長 100 の場合、補正可能な時間ずれは 1 次補正で 1 塩基、2 次補正では 3 塩基になった。

次に時間ずれの補正方法について具体的に説明する。第 2 図で説明した様に、時間ずれは塩基長に比例して増加する傾向がある。そこで補正量は 60 塩基を補正区間として逐次、計算し、その補正量を次の区間に伝播させた (第 3 図)。これにより、1 つの補正区間における時間ずれは小さく、かつ広い範囲の塩基長における大きな時間ずれが

1 1

補正できるようにした。

次に時間ずれ 1 次補正の具体的な方法を第 4 図で説明する。このデータは DNA の各塩基 A, C, G, T のピークが、A1, C1, C2, G1, G2, T1, T2 であるようなデータで、A1 のピーク位置がピーク間隔に対して D A だけ、時間ずれがある。ここで時間ずれの補正は、ピーク A1 をどちらの方向へ、どの位 (D A) 移動させるかを計算することになる。そこで本発明では、ピーク A1 と他のレーン C, G, T のピークとの距離 $p_1, p_2, p_3, q_1, q_2, q_3$ を全て計算した。又、ピーク A1 に対する他のレーンのピーク位置の存在は不定であるので、距離 p_i, q_i はピーク間隔で正規化 (商が最も 1 に近くなる整数で割る) した p_i', q_i' を使った。これにより、時間ずれの量 D A を次式で計算した。

$$D A = \frac{\sum p_i' - \sum q_i'}{m + n} \quad (1)$$

ここに、

m : ピーク A よりも前にあるレーン C, G, T のピークの数。

1 2

n : ピーク A よりも後にあるレーン C, G, T のピークの数。

又、式(1)による結果は、補正する方向も決定でき、正であればピーク A1 を前に移動し、負であれば後に移動させれば良い。又、この実施例 (第 4 図) ではピーク A1 の時間ずれについて説明したが、他のピーク C, G, T も同様の方法で補正した。

この方法では時間ずれの量がピーク間隔の 40% を越えると、式(1)から補正する量と方向が正しく計算できないので、これが時間ずれの許容値になる。この許容限界と第 3 図に示した補正量の伝播方法を考慮すると、時間ずれの 1 次補正による補正限界が求められる。すなわち、補正可能な時間ずれの量は最初の補正区間 60 塩基について 0.6 塩基、その後 60 塩基毎に 0.6 塩基の勾配を有する直線になった (第 2 図)。

次に時間ずれ 2 次補正の具体的な方法を第 5 図で説明する。このデータは DNA の各塩基 A, C, G, T のピークの中で、塩基 T のピーク T1, T2 が時間ずれを起こしている場合を示した。この配列

1 3

1 4

を決定すると、ピークT1とGのピーク位置が重なり(g/t)、配列の抜け落ち(N)が生じる。ここで配列決定の原理(ピーク間隔毎に4種類の塩基のいずれか一つが存在する。)を使って、時間ずれを起こしている塩基の種類を検出した。すなわち、4種類の塩基をそれぞれ1ピーク間隔だけ移動させた計16通りの組み合わせについて、ピークの重なりと抜け落ちが最も少ない組み合わせを求めた。第5図は塩基A, C, G, Tのピークを単独に1つのピーク間隔だけ移動させた4通りについて示した。この組み合わせの中で塩基A, C, Gのピークを移動しても、ピークの重なりと抜け落ちが生じており、Tのピークを移動した場合にピークの重なりと抜け落ちが解消した。これによりTのピークを1つのピーク間隔だけ移動し、さらに時間ずれの1次補正を行うことで、配列が正しく計算できた。この方法と第3図に示した補正量の伝播方法を考慮すると、時間ずれの2次補正による補正限界が求められる。すなわち、補正可能な時間ずれの量は、最初の塩基長で1塩基、以下、塩基長

15

列決定である。そこで、計算機は配列決定中に時間ずれの補正処理の流れに従って第9図に示したように表示するようにした。既に説明したように(第1図)、時間ずれの小さいデータは時間ずれ補正1で処理が終了し、時間ずれの大きいデータは時間ずれ補正2と補正1の2段階の補正を行う。これを第9図に示したように表示することによって、使用者は装置に供給したDNA試料の時間ずれの状況を知ることができる。

(実施例2)

さらに異なる方法(特開平1-261971号)によれば、2種類以上の蛍光体を標識した複数の核酸の塩基配列を、同時に決定できる。この方法で得られる蛍光スペクトルの一例を第10図に示す。スペクトルは4種の塩基A, C, G, Tの時間変化を示しており、左側X1と右側X2は異なる核酸によるものである。またピークに付した番号は核酸に反応させたプライマーからの順番を示した。これによれば、核酸X2のピーク72が核酸X1のスペクトルにY72のピークとして表われる。同様に核酸X2のピ

17

60毎に1塩基の勾配を有する直線になった(第2図)。この実施例ではピークTの時間ずれについて説明したが、他のピークの時間ずれ、あるいは複数の塩基の時間ずれについて補正できることは明らかである。

以上、説明した時間ずれの補正方法を「従来の技術」の説明に使ったデータ(第17図)に適用した結果を第6図に示した。データBの時間ずれは1次補正の限界を越えており、これに本発明による2次補正を行うと、データB'のように時間ずれを減少させることができた。これをさらに1次補正で処理すると第7図に示したように、従来の(第15図)、重なりあるいは抜け落ちと判定していた配列を、正しく補正して決定することができた。また、第6図のデータAは比較的時間ずれが小さい場合で、これは1次補正だけで配列決定できた。次に本発明による時間ずれの補正を含む処理の流れを計算機の端末に表示する方法を説明する。第8図は従来のデータ解析の画面表示であるが、この処理の中で本発明に関する部分は3. 配

16

ーク75, 76, 77はY75, Y76, Y77のピークとして表われる。そこで本発明の配列決定プログラムを適用するために、次式によるデータ処理が必要になった。

$$Y_i = X1_i - \alpha X2_i \quad (2)$$

ここに、

Y_i : スペクトルX1の真のデータ

$X1_i$: スペクトルX1の計測データ

$X2_i$: スペクトルX2の計測データ

α : 補正係数

そして、式(2)によって計算した Y_i を、本発明による配列決定プログラムで処理することにより、第10図に示した2種類の核酸の塩基配列を決定することができた。また、この実施例では2種類の核酸の場合について説明したが、さらに多種類の核酸についても、同様の論理で配列決定できることは明らかである。

(実施例3)

ところで、本発明による第1次と第2次の時間ずれ補正を第4図と第5図で説明した。この方法

18

は塩基 A, C, G, T のピークを一軸上に射影した時のピーク間隔が基本になっている(第11図)。ピーク間隔は、通常、電気泳動の電圧、ポリアクリルアミドの濃度と周囲温度で決まる。これらは必ずしも再現性が確保できるパラメータではないために、ピーク間隔は変動する。そこで第11図に示したような計算機の出力画面を使って、計測データからピーク間隔を読み取る方法が有効であった。すなわち、ピーク Z1 と Z2 にカーソルを合わせて、その差を読み取り、これを本発明による配列決定プログラムのピーク間隔とした。これにより本発明のプログラムを使った分析装置の信頼性は高いものになった。

次にピーク間隔を計算機によって決定する方法について説明する。第11図に示した計測データにつき、まずピーク検出(例えば微分処理)を行った。そして、これらのピーク位置(時間)から、その差を計算し平均値をピーク間隔とした。

これらピーク間隔は第4図と第5図で説明したように、計測時間に比例して大きくなる。そこで

計測時間にもなって増加する塩基長毎にピーク間隔を設定した。

(実施例 4)

次に、本発明による配列決定プログラムを遺伝子の解析に適用した実施例を第12図で説明する。図の(1)は横軸が遺伝子の大きさを塩基長(キロベースペア:KB)を示した。遺伝病(ハンチントン舞蹈病)場合は、2種類の制限酵素 H1、H2 で DNA を切断すると4種のパターン(A, B, C, D)の多型性が得られる。この検出スペクトル(図の(2))は分子量が 2.3KB と 8.4KB に共通のピークを持つデータが得られる。ここでパターン A~D のピークに時間ずれがあると、ピークの位置がずれて各ピークの分子量の計算が難しくなる。そこで、本発明による時間ずれの補正方法を使って、パターン A~D に共通のピークの位置が同じになるように補正した。すなわち、4種のパターンを平行移動させる方法で、分子量 2.3KB と 8.4KB のピークが同時に一致する組み合わせを計算した。

さらに核酸の塩基配列を使った個人の識別(フィ

19

ンガープリント)方法に、本発明による配列決定プログラムを適用した。例えばヒトの遺伝子 HLA (Human Leukocyte Antigen) は個人によって部分的に塩基配列が異なる(〜10塩基)ことがわかっている。本発明による時間ずれの補正方法は、少なくとも 400塩基以上の配列を決定するので、部分的な配列の違いは時間ずれと判定しない。これにより、異なる個人の間の配列の違い、すなわち個人の識別が可能になった。

(実施例 5)

次に遺伝子診断の装置の実施例を第14図により説明する。第14図は泳動ゲル 1 の断面を示したもので、核酸試料 5 は電気泳動によって断片化してレーザーの照射領域を通過する。核酸試料 5 には、試料毎に4種類の蛍光体を標識して調製したので、この核酸断片がレーザー照射領域を通過する時に蛍光を発する。この蛍光をプリズム 6 で3分割し、分割した蛍光は、それぞれフィルタ F1, F2, F3 を透過させるようにした。これらの蛍光は極めて微弱なので、イメージ増幅管 3 で増幅し、これをラ

20

イン状の一次元アレイセンサ 4 で電気信号に変換した。この出力をインターフェース 10 を介して計算機 11 でデータ処理した。

ここで3個のアレイセンサの出力を E_x , E_y , E_z とすると、その色は次式で定量化できる。

$$x = \frac{E_x}{E_x + E_y + E_z}$$

$$y = \frac{E_y}{E_x + E_y + E_z}$$

(発明の効果)

本発明において、泳動速度の差を定量化し、2段階で補正することにより、配列決定の精度が向上した。更に、基本となるピーク間隔を設定できるので、配列決定の精度が向上した。

本発明はデータ処理の状況を出力できるので、使用者は装置の状況を正しく認識できる。

また、本発明の方法は遺伝子のパターンも解析できるので遺伝子診断に適用できる。

4. 図面の簡単な説明

第1図〜第2図は本発明の実施例を説明した図

21

22

31...ディスプレイ

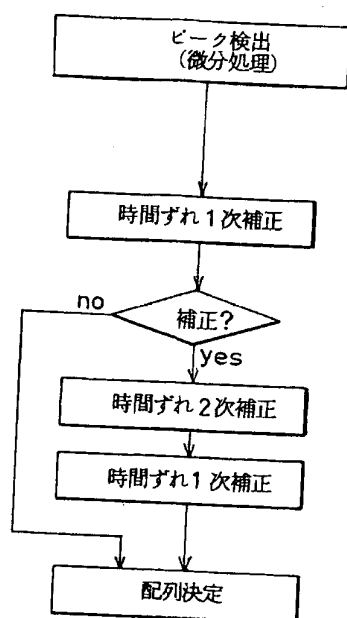
で、第1図はソフトウェアの構成図、第2図は2段階の時間ずれ補正の説明図、第3図は時間ずれ補正量計算等の説明図、第4図は時間ずれ1次補正の説明図、第5図は時間ずれ2次補正の説明図、第6図は時間ずれの補正結果の説明図、第7図は時間ずれ補正後の配列決定結果の説明図、第8図は計算の流れを出力する画面の説明図、第9図は画面に出力する内容の説明図、第10図は2種類の核酸を同時に分析する場合の説明図、第11図はピーク間隔を設定する説明図、第12図は遺伝子解析の説明図、第13図は本発明の塩基配列決定装置の構成図、第14図は遺伝子分析装置の構成図、第15図～第17図は従来方法を説明した図で、第15図は装置の構成図、第16図は出力波形の説明図、第17図は時間ずれデータの説明図である。

A, C, G, T...DNAの4種類の塩基、X1, X2...核酸(2種)、1...電気泳動用ゲル、2...レーザ、3...イメージ増幅管、4...アレイセンサ、5...核酸試料、6...プリズム、10...インターフェイス、21...泳動路、11, 22, 23...計算機、

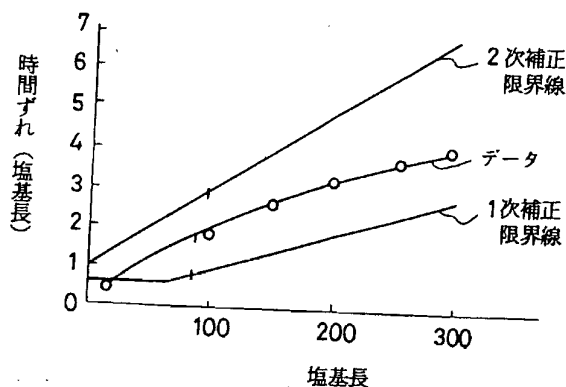
2 3

2 4

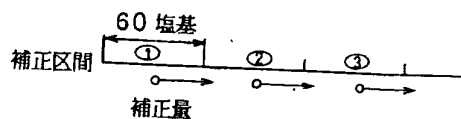
第1図



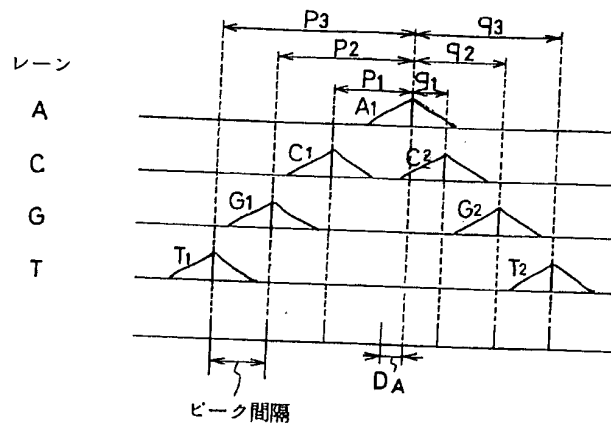
第2図



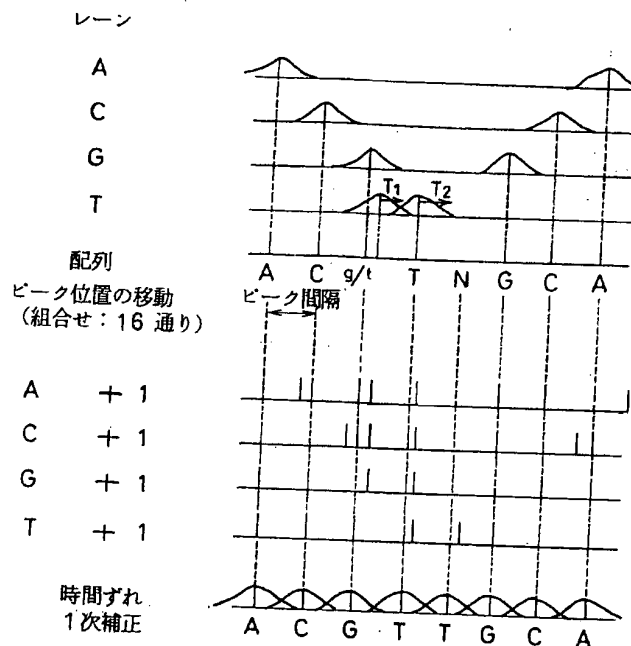
第3図



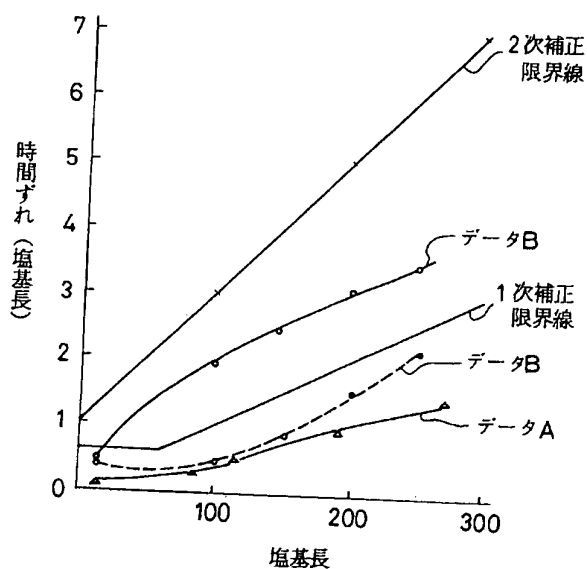
第 4 図



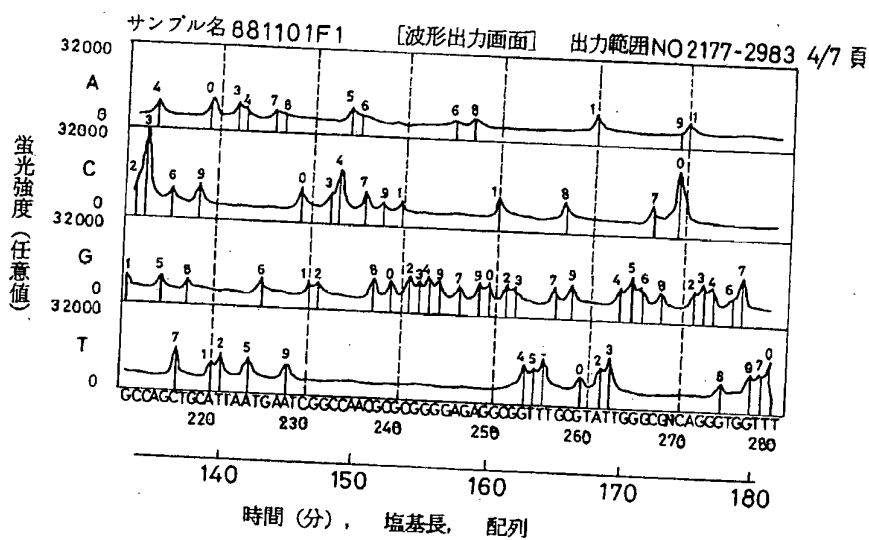
第 5 図



第 6 図



第 7 図



第 8 図

データ解析1 処理

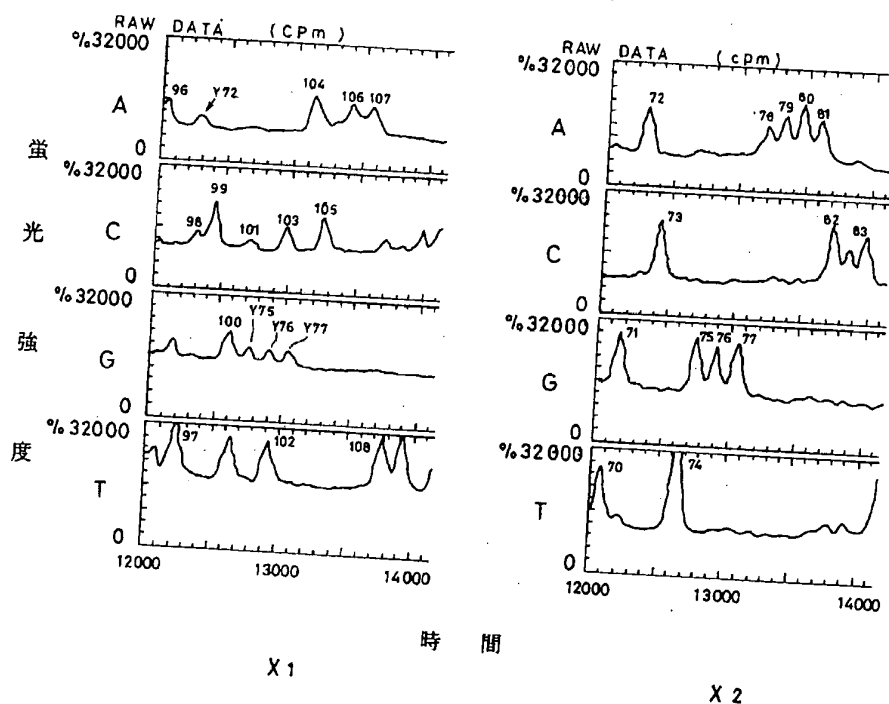
1. データ読み込み待ち !!
2. ピーク検出待ち !!
3. 塩基配列決定待ち !!
4. データ書き込み待ち !!

ファイル名:
 データ確認処理 開始 <Y/(N)> =
 入力データ開始ポイント設定 (分) =
 入力データ終了ポイント設定 (分) =
 データ解析処理 開始 <Y/(N)> =

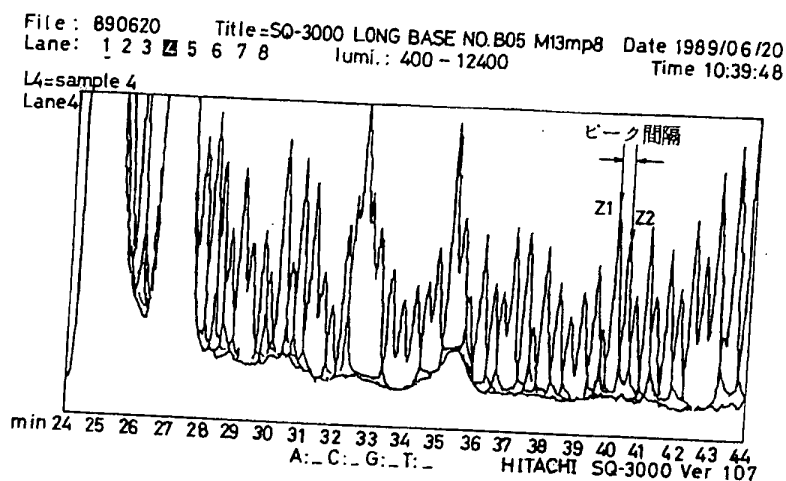
第 9 図

| シーケンス NO. | データ処理の状態表示 |
|-----------|------------|
| 1 | 時間ずれ補正 1 |
| 2 | 時間ずれ補正 2 |
| 3 | 時間ずれ補正 3 |

第 10 図

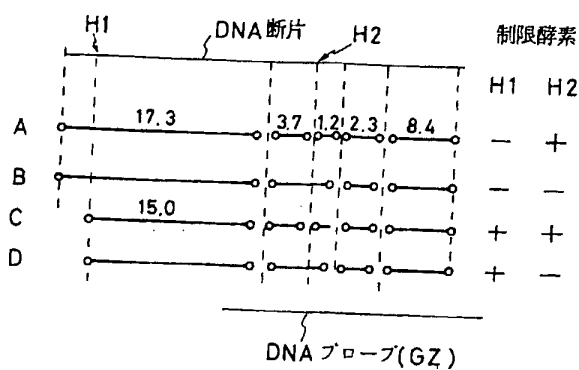


第11図

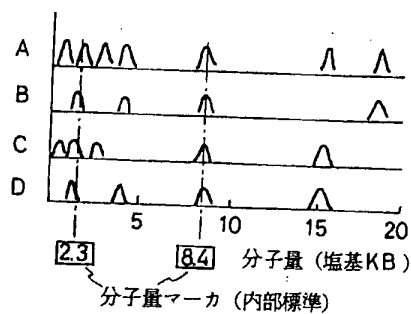


第12図

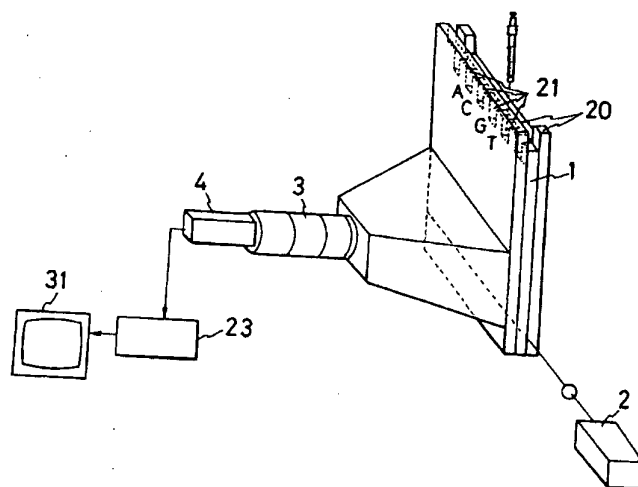
(1) 遺伝子断片



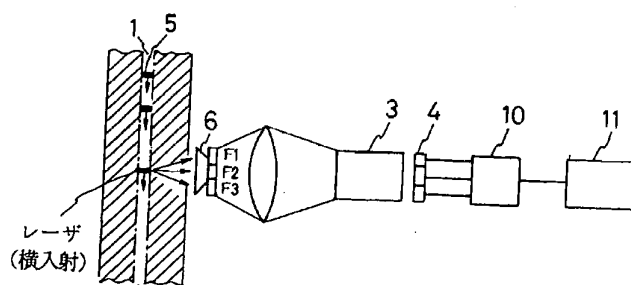
(2) 検出スペクトル



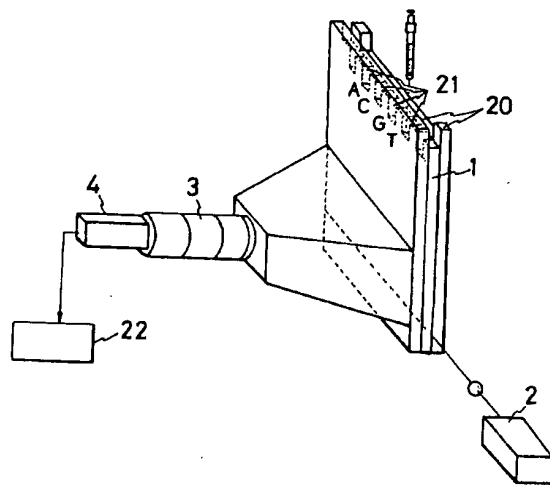
第13図



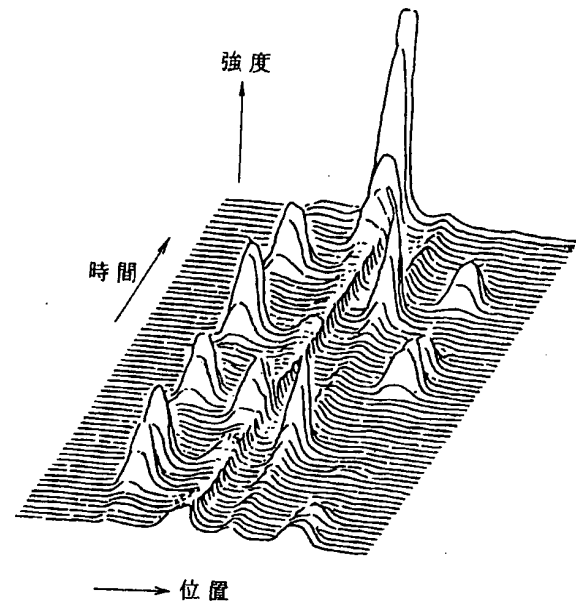
第14図



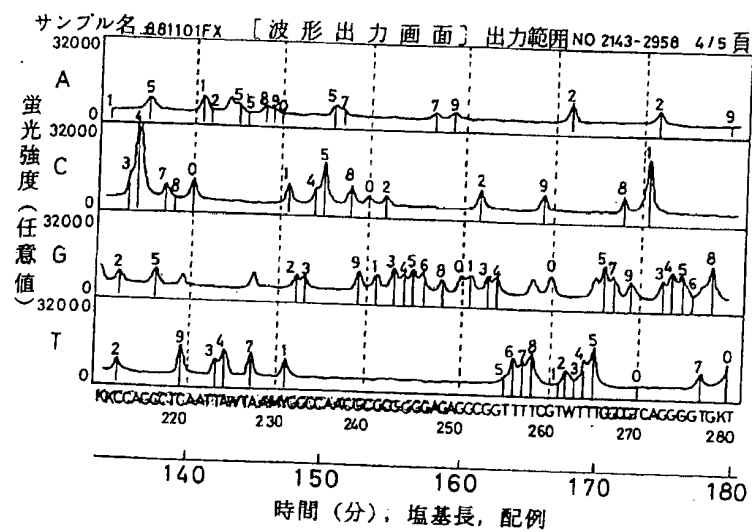
第15図



第16図



第17図



第1頁の続き

| | | | |
|------|----|----|-------------------------------------|
| ⑦発明者 | 神原 | 秀記 | 東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地 株式会社日立製作所基礎研究所内 |
| ⑧発明者 | 高杯 | 昇 | 東京都千代田区大手町2丁目6番2号 日立電子エンジニアリング株式会社内 |